

ANTIULCER AGENT**Publication number:** JP4112832**Publication date:** 1992-04-14**Inventor:** SEKI HISATO; SAKUMA SHUJI; ATSUMI KIMINORI;
FUJITA KEIJIRO**Applicant:** SANGI KK**Classification:****- international:** A61K33/24; A61K47/02; A61P35/00; A61K33/24;
A61K47/02; A61P35/00; (IPC1-7): A61K33/24;
A61K47/02**- European:****Application number:** JP19900229914 19900831**Priority number(s):** JP19900229914 19900831**Report a data error here****Abstract of JP4112832**

PURPOSE: To provide a low toxic, stable, highly active antiulcer agent capable of pharmaceutical manufacturing through a conventional process, containing, as active ingredient, hydroxyapatite with platinum carried by means of adsorption, ion exchange etc. **CONSTITUTION:** The objective antiulcer agent containing, as active ingredient, hydroxyapatite with platinum carried. Said hydroxyapatite can be produced, for example, through the following process: an aqueous solution of calcium hydroxide is added to a chloroplatinic acid-contg. phosphoric acid solution followed by, if needed, agitation under heating, and the resulting precipitate is collected, washed with distilled water, dried, and then, depending on the type of preparation to be used, burnt at ≥ 800 deg.C, and the resultant solid is ground. The amount of the platinum to be carried is pref. 0.001-30wt.% based on the hydroxyapatite. The pharmaceutical manufacturing can be conventionally made, and the present antiulcer agent can be used in the form of injections, oral tablets, suppositories etc.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

B4

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-112832

⑮ Int. Cl.⁵

A 61 K 33/24
47/02

識別記号

ADU

B

庁内整理番号

9164-4C
7624-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)4月14日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑭ 発明の名称 抗腫瘍剤

⑯ 特 願 平2-229914

⑰ 出 願 平2(1990)8月31日

⑱ 発 明 者 関 寿 人 大阪府大阪市旭区太子橋3-2-5-1014

⑲ 発 明 者 佐 久 間 周 治 東京都中央区築地2丁目11番10号 (築地中央ビル) 株式
会社サンギ内

⑳ 発 明 者 渥 美 公 則 東京都中央区築地2丁目11番10号 (築地中央ビル) 株式
会社サンギ内

㉑ 発 明 者 藤 田 恵 二 郎 東京都中央区築地2丁目11番10号 (築地中央ビル) 株式
会社サンギ内

㉒ 出 願 人 株 式 会 社 サ ン ギ 東京都中央区築地2丁目11番10号 (築地中央ビル)

㉓ 代 理 人 弁 理 士 桑 原 英 明

明 細 書

1. 発明の名称 抗腫瘍剤

2. 特許請求の範囲

(1) 白金を担持させたハイドロキシアパタイトを抗腫瘍成分として含有することを特徴とする抗腫瘍剤。

(2) 担持させる方法が吸着及び／又はイオン交換法である請求項(1)の抗腫瘍剤。

(3) 白金の担持量がハイドロキシアパタイトに対し0.001～30重量％である請求項(1)又は(2)の抗腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗腫瘍剤、詳しくは白金を担持させた抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトを抗腫瘍成分として含有する抗腫瘍剤に関するものである。

(従来の技術)

白金化合物に抗腫瘍性のあることがローゼンベルグにより発見されてより、各種の白金化合物について、その抗腫瘍性が検討され、シスプラチン

が最も高い抗腫瘍効果を示すことが確認され、現在抗腫瘍剤として使用されている。然しながら、シスプラチンはすぐれた抗腫瘍効果を有するにもかかわらず、投与により消化器、腎臓、聴器などに重篤な副作用を示す以外に、過敏症、手足のしびれ、その他の症状を発生する上、他の抗腫瘍剤、又は放射線照射との併用で骨髄副作用が増強され、ブドウ糖液、アミノ酸輸液及び乳酸ナトリウム含有輸液と併用すると分解するなどの欠点を有している。従ってシスプラチンに代り副作用が少なく、抗腫瘍性の強い抗腫瘍性白金化合物の開発は、腫瘍治療上望まれている。

(発明が解決しようとする課題)

本発明は、シスプラチンよりすぐれた抗腫瘍作用を有し、毒性が少なく、簡単に製造できる白金を含有する抗腫瘍剤を提供することを目的としている。

(課題を解決するための手段及び作用)

抗癌剤アドリアマイシンをハイドロキシアパタ

イト粒子内に取り込ませ、それを腫瘍部に注入し、腫瘍部でアドレマイシンを徐々に放出させ、アドレマイシンの副作用抑制、効果の持続化を計るアパタイト療法が検討されている。我々はこの療法に着目した。ハイドロキシアパタイトは $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ で示されるリン酸カルシウムで、骨の主成分であるため人体に無害で、生体成分との親和性が強く、各種の物質を強く吸着するとともに、イオン交換体であることが知られている。ハイドロキシアパタイトのこれらの性質を利用し、白金を吸着、イオン交換、その他の方法によりハイドロキシアパタイトに担持させることにより、シスプラチンの有する欠点を克服し、副作用の発生が少く、効果が強く持続性の抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトがえられるのではないかと考えて種々検討した結果、本発明を完成することができた。即ち本発明は白金を吸着、イオン交換、その他の方法によりハイドロキシアパタイトに担持させてえられた抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトを抗腫瘍成分として含有する抗腫瘍剤を提供する

は手間がかかり困難で経済的問題を有するが、Ca/P モル比が1.4～1.8であるハイドロキシアパタイト含有物の合成は容易であり、かかる合成品も純品と同様に、ハイドロキシアパタイトとして本発明で使用可能である。ハイドロキシアパタイトに担持させる白金量は抗腫瘍剤の目的に応じて任意に選択できるが、多量に担持させると、えられた物質がハイドロキシアパタイトの構造を保持しなくなるため好ましくなく、えられた物質がハイドロキシアパタイトの構造を保持し、抗腫瘍効果を発現するため、ハイドロキシアパタイトに担持させる白金量はハイドロキシアパタイトに対し50重量%以下であり、0.001～30重量%程度が好ましい。この操作でえられる抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトはハイドロキシアパタイトに白金が吸着され、又はハイドロキシアパタイトの Ca^{2+} とイオン交換により白金が置換して担持されている。即ち $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot n\text{Pt}$ 又は $\text{Pt}_x\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ なる組成を有すると考えられ、その毒性は極めて低く、白金を5%担持さ

ものである。

このようにしてえられる抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトはシスプラチンより抗腫瘍性が強く、毒性が弱いので医薬品としての使用が極めて有用であると考えられる。白金を担持させた抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトは、常法によるハイドロキシアパタイト製造時に塩化白金酸を共存させる方法により、生成した固体を採取することで、或は、その固体を焼成することにより容易にえることができる。例えば塩化白金酸を含むリン酸溶液に水酸化カルシウム水溶液を添加し、要すれば加熱下に攪拌して生成する沈澱を採取し、蒸留水で洗浄、乾燥する。使用する製剤型によっては、800℃以上でこれを焼成する。このようにしてえられた固体を粉砕して抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトをえる。

ハイドロキシアパタイトは $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ なる組成を有しCa/Pの化学量論的モル比は10/6である。しかしながらこの化学量論的Ca/Pモル比を有する純粋なハイドロキシアパタイトの合成

せた抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトの経口投与LD₅₀値はSD系雄ラットでいずれも5000mg/kg以上である。

本発明による抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトは安定であり、製剤化には常法が使用できる。例えば注射剤とする場合には、蒸留水又は食塩、塩化カリなどの溶液に懸濁、又は混合させて、経口剤とする場合には医薬品に用いられる賦形剤、例えば乳糖、白糖、デンプン、デキストリン、結晶セルロース、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、タルク、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチンなどと混合して錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、又は懸濁液や乳剤などの製剤として、座剤とする場合には、マクロゴール、グリセロゼラチン、カカオ脂等を用いることができる。

以下に実施例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。
例1)

リン酸溶液7.4g中に塩化白金酸1gを加えて

溶解する。この溶液中に水酸化カルシウム 13 g を 50 ml の蒸留水に懸濁させた溶液を加えて攪拌する。沈澱物を洗浄ろ過後、乾燥、粉碎して、白金を 3 % 担持したハイドロキシアパタイト抗癌剤を得た。

6 週令の C D F₁ マウス (1 群 10 匹) の腹腔内に 1 × 10⁶ 個のマウス白血病 L 1 2 1 0 を移植し、移植後、1 日目から連続 5 日間上記物質を下記の割合でマウスの腹腔内に投与し、常法にしたがってマウスの延命率 (T / C) を投与群及び対象群の平均生存日数から求めた。なお、比較薬物として、シスプラチン (C D D P) を用いた。

表 1

試 料	投与量 (mg / kg)	T / C
1 - 1	1.0	185
1 - 2	5.0	206
1 - 3	10.0	212
C D D P	1.0	124

(発明の効果)

本発明によりえられる抗腫瘍性ハイドロキシアパタイトは簡単な方法で製造でき、強い抗腫瘍性を有するにかかわらず、毒性が低く、安定であり、常法により製剤化が可能であるので医薬品として極めて有用であると考えられる。

代理人 弁理士 桑 原 英 明

例 2)

リン酸溶液 7.4 g 中に塩化白金酸 1 g を加えて溶解する。この溶液中に水酸化カルシウム 13 g を 50 ml の蒸留水に懸濁させた溶液を加えて攪拌する。沈澱物を洗浄ろ過後、乾燥し、1200℃で焼成後、粉碎して、白金を 3 % 担持したハイドロキシアパタイト抗癌剤を得た。

6 週令の C D F₁ マウス (1 群 10 匹) の腹腔内に 1 × 10⁶ 個のマウス白血病 P 3 3 8 を移植し、移植後、1 日目から連続 5 日間上記物質を下記の割合でマウスの腹腔内に投与し、常法にしたがってマウスの延命率 (T / C) を投与群及び対象群の平均生存日数から求めた。なお、比較薬物として、シスプラチン (C D D P) を用いた。

表 2

試 料	投与量 (mg / kg)	T / C
2 - 1	1.0	173
2 - 2	5.0	210
2 - 3	10.0	235
C D D P	1.0	119

手 続 補 正 書

平成 2 年 12 月 25 日

特許庁長官 植 松 敏 殿

1. 事件の表示 平成 2 年特許願第 2 2 9 9 1 4 号

2. 発明の名称 抗 腫 瘍 剤

3. 補正をする者

特許出願人との関係 本 人

住 所 東京都中央区築地 2 丁目 11 番 10 号
(築地中央ビル)

名 称 株式会社 サ ン ギ
代表者 佐 久 間 周 治

4. 代 理 人 〒105

住 所 東京都港区西新橋 3 丁目 15 番 8 号
西新橋中央ビル

電話 (03) 437-2560

氏 名 (7051) 弁理士 桑 原 英 明

5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正により増加する請求項の数 な し

7. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の項の欄



B. 補正の内容

- (1) 明細書 8 頁例 2) の終りの後 (明細書 8 頁の表 2 と 9 頁 (発明の効果) の間) に下記の文を挿入します。

「例 3)」

エタノール 100 ㎖ 中に塩化白金酸 5.49 g を加えて溶解する。この溶液中にハイドロキシアパタイト 7 g を加えて攪拌する。この混合物を洗浄した後、乾燥、粉碎して、白金を 30 % 担持したハイドロキシアパタイト抗癌剤を得た。

体重 25 ~ 30 g の dd y マウス (1 群 15 匹) の腹腔内に 1×10^6 個の Sarcoma108 を移植し、癌性腹膜炎を作成した。その後、腹腔内にハイドロキシアパタイト抗癌剤を単回投与し、常法にしたがってマウスの延命率 (T/C) を投与群及び対象群の平均生存日数から求めた。なお、比較薬物としてシスプラチン (CDDP) とアドリアマイシン (ADM) を用いた。

表 3

試 料	投与量 (mg/kg)	T / C
2 - 1	1.0	147
2 - 2	3.0	194
CDDP	3.0	92
ADM	1.0	80